

Estimulación vagal en pediatría: ¿cuándo y para quién?

Fernando Contreras,¹ Nicolás Tello Brogiolo²

1. Servicio de Neurocirugía Pediátrica, Hospital Italiano, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

2. Servicio de Neurocirugía, Hospital Sor María Ludovica, Ciudad de La Plata, Buenos Aires, Argentina

RESUMEN

Introducción: a pesar de la efectividad de los tratamientos farmacológicos para la epilepsia, un 30% de los pacientes no consigue un control adecuado de sus crisis. Diversas opciones quirúrgicas ablativas como la lobectomía simple o múltiple, lesionectomías, hemisferotomías funcionales, callosotomías y las desconexiones uni, bi o trilobares están disponibles. El implante del estimulador del nervio vago (ENV) constituye una alternativa quirúrgica válida de modulación neuronal para el control de las crisis.

Objetivo: evaluar la principal opción de neuromodulación en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia en la población infantil, y puntualizar los mecanismos de acción posibles.

Materiales y métodos: efectuamos una búsqueda a través de PubMed y Medline con las palabras claves: "Epilepsia refractaria", "Estimulación del nervio vago", "Convulsiones" y "Neuromodulación".

Resultados: de 618 artículos encontrados tomamos 31 por su relevancia en la comprensión de los mecanismos de acción e indicaciones del ENV en pacientes pediátricos. Del total de artículos, 2 son prospectivos randomizados, 1 multicéntrico y 1 metaanálisis.

Conclusión: los pacientes epilépticos en edad pediátrica que no responden a la medicación deben ser evaluados ampliamente en cuanto a características de las crisis, niveles sanguíneos de medicación e imágenes ya que podrían beneficiarse con el implante de un estimulador vagal.

Palabras clave: Convulsiones. Epilepsia refractaria. Estimulador vagal. Neuromodulación

Vagal nerve stimulation in pediatrics: when and for whom?

ABSTRACT

Background: despite the effectiveness of pharmacological treatments for epilepsy, 30% of patients do not achieve adequate control of their seizures. Various ablative surgical options are available, such as single or multiple lobectomies, lesionectomies, functional hemispherectomies, callosotomies, and uni-, bi-, or trilobar disconnections. Vagus nerve stimulator (VNS) implantation is a valid surgical alternative for neuronal modulation to control seizures.

Objectives: evaluation of the main neuromodulation option in the surgical treatment of epilepsy in the pediatric population. And to describe the possible mechanism of action.

Method: we carried out a search through PubMed and Medline with the keywords: "refractory epilepsy", "vagal stimulation" and "neuromodulation".

Results: from 618 articles found we took 31 for their relevance in the understanding of the mechanisms of action and indications of VNS in pediatric age patients. Of the total of items, 2 are prospectives randomized, 1 multicentric and 1 metanalysis.

Conclusion: epileptic patients of pediatric age who do not respond to the medication should be widely evaluated in terms of seizure characteristics, blood levels of medication and images since they could benefit from the implantation of a vagal stimulator.

Keywords: Neuromodulation. Refractory epilepsy. Seizures. Vagal nerve stimulation

Nicolás Tello Brogiolo

nicolastellobrogiolo@gmail.com

Recibido: 23/01/2025 Aceptado: 30/04/2025

DOI: 10.59156/revista.v0i0.686

Fernando Contreras: contreras.f@hotmail.com

Los autores no declaran conflicto de interés

Los autores no declaran financiamiento.

Este es un artículo de acceso abierto bajo la licencia CC BY-NC <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una entidad que afecta al 0.5-1% de la población mundial. La mayoría de los pacientes logra controlar la enfermedad con fármacos antiepilépticos. Se estima que aproximadamente el 30% de las personas con epilepsia no alcanza un control adecuado de sus crisis mediante el tratamiento farmacológico convencional, lo que representa un desafío significativo, tanto para los pacientes como para los profesionales de la salud en el ámbito pediátrico. Estos pacientes deben estudiarse de manera exhaustiva para discernir la causa de la poca o nula respuesta a los tratamientos convencionales y, además, considerar si son candidatos a una cirugía de la epilepsia.^{1,2}

Actualmente la Liga Internacional de Lucha Contra la Epilepsia (ILAE, sus siglas por su nombre en inglés)

define la epilepsia refractaria, o también llamada epilepsia de difícil control (EDC), como la persistencia de crisis epilépticas a pesar de recibir un tratamiento oportuno, con dos o más fármacos antiepilépticos bien seleccionados, en una dosis adecuada y bien tolerados.³

Habitualmente, las EDC se asocian con deterioro cognitivo, trastornos conductuales y menor expectativa y calidad de vida para el paciente, lo que no solo implica una carga clínica y familiar considerable, sino también un mayor riesgo de morbilidad y en menor medida de mortalidad. Las crisis epilépticas recurrentes pueden agravar los problemas cognitivos, psicoambientales y económicos-sociales, complicando aún más el manejo de la enfermedad.

Ante la EDC, cada paciente debe ser evaluado dentro de un protocolo específico para definir si es candidato, o no, a cirugía de epilepsia, ya que un gran porcentaje de estos son pasibles de recibir algún tratamiento quirúrgico, particularmente la ENV. Estos tratamientos quirúrgicos para las EDC varían según la etiología, el síndrome epiléptico y la localización de un único, o de múltiples, focos epilépticos.⁴⁻⁷

Los tratamientos quirúrgicos de la epilepsia refractaria pueden clasificarse en dos categorías principales: con intención curativa y con intención paliativa. Los primeros buscan la ausencia de crisis o su disminución significativa a través de cirugías resectivas o desconectivas; en cambio en los segundos, el objetivo principal es reducir la frecuencia y/o severidad de las crisis epilépticas y mejorar la calidad de vida a sabiendas de que estas no se eliminarán por completo. Dentro de las técnicas resectivas se incluyen las lobectomías (simples o múltiples) y las lesionectomías, en tanto que dentro de las técnicas desconectivas mencionamos la hemisferotomía funcional, las callosotomías⁸ y las desconexiones uni, bi o trilobares.^{7,9} En el grupo de las paliativas se encuentran la estimulación cerebral profunda, la estimulación de circuito cerrado y el ENV, objeto de nuestro artículo.

OBJETIVO

Evaluar indicaciones y uso del ENV, principal opción de neuromodulación, en el tratamiento quirúrgico de la epilepsia en la población infantil.

MATERIALES Y MÉTODOS

Realizamos una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline y PubMed con las palabras claves: “Epilepsia refractaria”, “Estimulación del nervio vago”, “Convulsiones” y “Neuromodulación”. Sobre la base de esa información, y nuestra propia experiencia, actualizamos

los conceptos utilizados para el implante del ENV. Describimos las principales entidades clínicas pasibles de ENV y el protocolo de estudio de los candidatos.

Aspectos neurofisiológicos y técnicos de la neuromodulación en EDC

Estimulación del nervio vago (ENV)

La ENV implica el implante de un dispositivo similar a un marcapasos que envía impulsos eléctricos intermitentes al nervio vago. El dispositivo consta de dos partes: un generador multiprogramable y un cable que lo une con el nervio vago y lo fija al nervio a través de tres conectores. Este generador produce estímulos intermitentes en el nervio vago durante un período regulable las 24 horas del día: período “On” de estimulación (de 30 a 60 segundos) y “Off”, que es el tiempo entre estímulos (de 3 a 5 minutos).

La ENV fue aprobada en 1994 en Europa como terapia complementaria para adultos y niños de todas las edades con epilepsia refractaria, y en 1997 en Estados Unidos para adultos y niños mayores de 12 años.^{6,9} Posteriormente, la limitación de edad en EE. UU. se redujo a niños mayores de 4 años. Al momento de la publicación de este artículo, hay solo dos opciones de ENV ofrecidos en la Argentina: “LivaNova: Modelo Aspire- Modelo Aspire 106MR – Modelo Sentiva 1000MR”, y “Pins medical: Modelo G111MR”. Los autores encontramos ambos modelos con prestaciones similares y satisfactorias en nuestra práctica.

Estimulación cerebral profunda (ECP)

La ECP consiste en el implante de electrodos en áreas específicas del cerebro, como el tálamo, donde el “target” más utilizado es el núcleo anterior del tálamo (aunque también está en consideración el subtálamo)¹⁰ conectados a un generador de impulsos implantado bajo la piel. Los impulsos eléctricos enviados por el generador ayudan a regular la actividad neuronal y pueden reducir la frecuencia de las crisis.^{11,12} Esta técnica es considerada principalmente para pacientes con epilepsia focal que no son candidatos adecuados para cirugía resectiva. Los blancos se seleccionan en función del tipo de epilepsia, la localización del foco epiléptico y los circuitos neuronales específicos involucrados en la propagación de las crisis. La elección de cada núcleo es crucial y debe ser individualizada para cada paciente, basada en una evaluación neurológica detallada que involucra imágenes de resonancia magnética (RM) y videoelectroencefalogramas (VEEG).^{10,11}

Estimulación de respuesta cerrada (ERC)

Es un sistema de estimulación que monitorea continuamente la actividad cerebral y responde a patrones electroencefalográficos anormales asociados

con la aparición de crisis epilépticas. Los electrodos se implantan en el foco epiléptico, o lo más cercano posible, y están conectados a un dispositivo implantado en el cráneo que detecta la actividad ictal y administra estimulación eléctrica en tiempo real para interrumpirla antes de que se generalice. Esta modalidad de tratamiento es especialmente útil para pacientes con focos epilépticos bien localizados que no pueden ser tratados eficazmente con cirugía resectiva. Su nombre comercial más conocido es el “Neuro-Pace” (Neuro-Pace Inc., Mountain View, CA, EE. UU.).

Teorías de funcionamiento

Existen diferentes hipótesis que se encuentran en estudio que intentan explicar el mecanismo por el cual el ENV disminuye el número de crisis epilépticas. Entre las más importantes podemos destacar:

Teoría de la sincronización neural: sugiere que la ENV podría ayudar a sincronizar la actividad neuronal a través de la modulación de las conexiones entre el tallo cerebral y las redes corticales, disminuyendo así la aparición de descargas neuronales anómalas que pueden desencadenar crisis.¹¹⁻¹³

Modulación neuroquímica: la estimulación del nervio vago puede alterar la concentración de varios neurotransmisores en el cerebro, incluidos GABA (ácido gamma-aminobutírico), serotonina y norepinefrina. Estos neurotransmisores juegan un papel crucial en la regulación de la excitabilidad neuronal y pueden ayudar a estabilizar la actividad eléctrica cerebral.¹¹⁻¹³

Teoría de la interferencia eléctrica: propone que la estimulación del nervio vago puede interferir directamente con la propagación de las descargas epilépticas a través del cerebro mediante la alteración de los circuitos neuronales, actuando como una especie de “freno” para la actividad eléctrica anómala. Las dos hipótesis siguientes procuran explicar los resultados positivos de la terapéutica de neuromodulación:¹¹⁻¹³

1. **Modulación del locus *coeruleus*:** la ENV puede aumentar la actividad del locus *coeruleus*, una región del cerebro que influye en el estado de alerta y la atención. Aumentar la producción y liberación de norepinefrina en el cerebro desde el locus *coeruleus* podría ayudar a estabilizar la actividad neural y reducir la incidencia de crisis.^{12,13}
2. **Plasticidad sináptica:** finalmente, hay evidencia que sugiere que la ENV podría inducir cambios a largo plazo en la plasticidad sináptica en el cerebro. Esto podría llevar a una reestructuración de las redes neuronales de manera que se haga menos probable la iniciación y propagación de crisis epilépticas.^{11,13}

La combinación de estos mecanismos y teorías contribuye a entender por qué la ENV puede ser efectiva en la reducción de las crisis epilépticas. Sin embargo,

es probable que los efectos varíen entre individuos y que varios de los mecanismos mencionados trabajen en conjunto para producir los beneficios observados.¹¹⁻¹³

Técnica de implante: es bien conocida y reglada por lo que remarcamos únicamente los aspectos salientes del procedimiento.¹⁴ La incisión en el cuello se realiza del lado izquierdo, a mitad de camino entre el esternón y la mandíbula, una vez disecado el plano muscular, reconocido y reparado el nervio vago, se colocan los electrodos “abrazándolo”. Se tunelizan los cables hasta un bolsillo previamente disecado en la región pectoral externa donde se aloja el generador y se realizan las conexiones. Se verifica la activación de la batería y se deja calibrada la respuesta acorde al caso antes del cierre de las incisiones.

Indicaciones para la colocación de ENV

Este tratamiento se considera específicamente para pacientes que no son candidatos ideales para la cirugía resectiva y su vez no han respondido adecuadamente a múltiples fármacos antiepilépticos. Las indicaciones aceptadas para la población pediátrica^{2,3,9} son:

- Síndrome de Lennox-Gastaut (SLG): el SLG comienza típicamente en la infancia, generalmente entre los 2 y 7 años. Presenta diversos tipos de crisis epilépticas a lo largo de su evolución (crisis tónicas, atónicas, mioclónicas o ausencias atípicas) o crisis tonicoclónicas generalizadas. Neurofisiológicamente, lo más característico es el patrón electroencefalográfico: descargas de 1.5 a 2.5 Hz de punta-onda lentas vistas durante la vigilia y ritmo rápido durante el sueño (paroxismos de ritmo rápido en el EEG), es decir, actividad rápida irregular de 10 a 20 Hz que ocurre preferentemente durante el sueño. El LGS es el síndrome epiléptico específico donde más se ha estudiado la colocación del ENV y para el que se ha mostrado especialmente beneficiosa para los pacientes.¹⁵⁻¹⁷
- Síndrome de Dravet / epilepsias mioclónicas severas de la infancia: se trata de un síndrome genético caracterizado, en su mayoría, por mutaciones en el gen SCN1A, que codifica una subunidad del canal de sodio neuronal. Estas mutaciones alteran la función de los canales de sodio afectando la transmisión neuronal. Evoluciona con crisis epilépticas altamente refractarias y actúan de manera severa el desarrollo y la calidad de vida del niño.^{17,18}
- Encefalopatía epiléptica infantil temprana (síndrome de Ohtahara): normalmente inicia en el primer año de vida con crisis tónicas y espasmos infantiles y además tiene un patrón de EEG característico con supresión-*burst* (“explosión”).
- Síndrome de West: se caracteriza por espasmos epilépticos, retraso en el desarrollo y un patrón típico en el EEG

con hipsarritmia. Aunque el tratamiento de este síndrome es farmacológico (ACTH, esteroides y drogas anti-epilépticas), estos tienden a evolucionar hacia una encefalopatía epiléptica refractaria a la medicación.^{18,19}

- Epilepsia mioclónica-astática (síndrome de Doose): tiene como característica principal que inicia en la infancia con crisis mioclónicas y atónicas, a menudo junto con ausencias y crisis tonicoclónicas. El ENV puede ser utilizado como una opción de tratamiento adicional en casos refractarios donde la medicación no ha logrado un adecuado control de las crisis.^{18,19}

Casos en los que la cirugía resectiva no es viable

Niños con crisis focales refractarias que no son candidatos para cirugía resectiva debido a que la localización del foco epileptogénico está en clara relación a áreas elocuentes del cerebro o en pacientes donde no se pudo identificar con precisión y en forma delimitada el área epiletogénica. Vale destacar que, en los últimos años, se ha avanzado más en resecciones quirúrgicas convencionales en pacientes pediátricos con focos relacionados a ciertas áreas elocuentes, sobre todo motoras y visuales, donde se podía obtener un mejor resultado postoperatorio frente a la indicación de neuromodulación.^{6,7,13,18-20}

Epilepsias multifocales o generalizadas: se caracterizan por tener múltiples focos epileptogénicos en diferentes áreas del cerebro o que pueden afectar en forma generalizada ambos hemisferios cerebrales imposibilitando la identificación de una única región que pueda ser tratada quirúrgicamente. Se manifiestan con una amplia variedad de tipos de crisis, incluidas las tonicoclónicas, ausencia, mioclónicas y atónicas.¹⁸⁻²¹

Epilepsias genéticas: abarcan un amplio espectro de trastornos epilépticos causados por variantes genéticas específicas. Comprender la base genética de estas afecciones no solo es vital para el diagnóstico y la caracterización clínica, sino que también puede influir en las opciones de tratamiento en las cuales cada vez más se está incluyendo la ENV.^{17,22}

Evaluación preimplante

Evaluación neurológica completa

Se debe tener una historia clínica detallada, incluidos tipos y frecuencia de crisis, y tratamientos medicamentosos previos, como una exploración física y neurológica para evaluar desarrollo y comorbilidades.

Estudios diagnósticos

Electroencefalograma (EEG), polisomnografía (PSG) o videoEEG: para identificar patrones electroencefalográficos específicos y evaluar actividad ictal e interictal.

Resonancia magnética (RM): se debe realizar RM ≥ 1.5 Tesla para excluir lesiones estructurales y posibilidad de cirugía respectiva o desconectiva.

Valoración multidisciplinaria: un equipo de neurólogos, neurocirujanos y otros especialistas deben evaluar la candidatura del paciente teniendo en cuenta una estimación del apoyo familiar y su capacidad para manejar el dispositivo implantado.

En nuestro protocolo agregamos una polisomnografía con oximetría para evaluar apneas del sueño y patrones respiratorios previos a la colocación, dada la morbilidad de estos pacientes.

Evaluación postimplante

Parámetros de neuromodulación del ENV

Los parámetros de estimulación del ENV pueden ser modificados mediante un programador externo que se conecta al generador implantado en forma inalámbrica. Estos cambios se pueden hacer en cualquier momento y la cantidad de veces que sea necesaria. Normalmente se hacen durante las consultas ambulatorias. Los parámetros que comúnmente se modifican como la frecuencia, intensidad, ancho de pulso y duración, suelen ser ajustados individualmente por un neurólogo o epileptólogo infantil en función de la respuesta al tratamiento.

- Frecuencia de estimulación: se refiere a la cantidad de impulsos eléctricos entregados por segundo y suele expresarse en Hz.
- Intensidad de estimulación: nivel de energía eléctrica de los pulsos, puede variar desde niveles bajos a altos.
- Ancho de pulso: corresponde a la duración de cada pulso eléctrico en milisegundos, puede influir en la forma en que se propagan los impulsos nerviosos.
- Duración de estimulación: se refiere al tiempo total durante el cual se envían los pulsos.

El ENV permite tres modos de estimulación:

- Modo convencional: es reglada con un período de estimulación (*On*) y un período entre estimulación (*Off*). Se puede programar la duración de cada uno (*On-Off*), y de cada estímulo se puede programar la frecuencia de estimulación, la intensidad y el ancho de pulso. Este estímulo intenta abortar o disminuir intensidad de una convulsión en curso o que se desarrollará inmediatamente.
- Modo autoestímulo: es una función opcional en algunos modelos de las dos marcas de ENV. Produce una estimulación adicional cuando el generador detecta un aumento de la FC $\geq 20\%$. Este aumento de la FC es asociado a una crisis convulsiva y genera un disparo de estimulación extra con parámetros programables que actúan como “gatillo”. Aumento de la frecuencia cardíaca: el ENV la censa continuamente y hará una esti-

TABLA 1. CLASIFICACIÓN DE MCHUGH-ENGEL. RESULTADOS POSTIMPLANTE

Clase 1	80-100% de reducción de las crisis epilépticas
Clase 2	50-79% de reducción de las crisis
Clase 3	<50% de reducción de las crisis
Clase 4	Solo se beneficia con el imán
Clase 5	Sin mejoría

mulación adicional ante un cambio abrupto. Podemos programar que dispare el estímulo cuando la frecuencia cardíaca aumente entre un intervalo (20-70%) de la basal. Bradicardia: podemos programar que dispare estímulo cuando la FC baje de una menor a la programable (entre 30 y 60 de FC por minutos). Disminuye el riesgo de muerte súbita inesperada en epilepsia. Posición: decúbito prono.

- Imán: el generador disparara un estímulo extra con parámetros programables (normalmente 50% al estímulo basal) cuando se le pasa un imán que tiene el paciente o familiar/cuidador.

La optimización de los parámetros de estimulación se trata de un proceso individualizado, realizado por un neurólogo o epileptólogo infantil basándose en las necesidades específicas de cada paciente, que a menudo implica pruebas y ajustes a lo largo del tiempo para lograr el mejor equilibrio entre la eficacia terapéutica y la tolerancia del paciente.

La población que recibe el implante del ENV es muy diversa, haciendo compleja la evaluación exacta de la efectividad en cada subgrupo.

RESULTADOS

Al comparar las distintas fuentes reseñadas surge que para la homogenización de la interpretación de los resultados se utiliza actualmente la escala de McHugh-Engel²² (Tabla 1), considerando la propuesta de Orosz y cols.²³ parece oportuna e importante la idea de dividir a los pacientes en respondedores $\geq 50\%$ (grupos 1 y 2) y no respondedores (grupos 3, 4 y 5).

Respecto del síndrome de Lennox-Gastaut, la reducción mediana de las convulsiones totales fue del 48.6% a los 3 meses, 52.1% a los 6 meses, 66.7% al año, 56.4% a los 18 meses y 64.3% a los 24 meses de la colocación del ENV, quedando claro que es el subgrupo con mejores resultados en casi todas las publicaciones.^{2,16,19,20} Estos datos los podemos comparar respecto del grupo “no” Lennox-Gastaut: 45.5%, 50%, 60%, 61.4% y 66.7% a los 3, 6, 12, 18 y 24 meses, respectivamente.

En otra serie pediátrica, a los 12 meses de tratamiento se evidenció un control de crisis en el 68% de los pacientes,²² y

en otra serie, en el 54%, que se elevaba al 78% en el grupo de síndrome de Lennox-Gastaut.¹⁵⁻¹⁷ Como ya se señaló, la ausencia de crisis no es el objetivo de la indicación para el ENV, esta solo se da entre <1% y el 5% de los casos.¹⁷ Por lo tanto, su eficacia como medio de control absoluto de las convulsiones está lejos de ser universal.

En referencia a los aspectos neurocognitivos, los resultados de los metaanálisis mostraron que no hubo una mejora significativa en el rendimiento cognitivo general a los 3, 6, 12 y >12 meses después del tratamiento con ENV en comparación con el abordaje previo. Sin embargo, se observó que a medida que aumentaba la duración del tratamiento con ENV, el rendimiento cognitivo general en pacientes con epilepsia mejoraba progresivamente.

Las evaluaciones de calidad de vida y bienestar global realizadas por Ryvlin y col.¹⁹ y Handforth y col.²⁰ sugieren que los beneficios del control de las convulsiones generalmente superan las morbilidades asociadas a la ENV. La terapia con ENV tuvo efectos variables sobre los factores de calidad de vida. Hubo una mejora en el estado de alerta en el 66.1% (72/109) de los pacientes a los 24 meses de seguimiento. Además, aproximadamente un tercio de estos se beneficiaron con la terapia de ENV complementaria en las áreas como la concentración, energía, estado de ánimo, comunicación verbal y progreso en las tareas escolares a lo largo del tiempo. Los resultados también demuestran que todos los factores de calidad de vida, incluida la memoria y el desarrollo de habilidades, mejoraron con el tiempo, de 12 a 24 meses.^{5,6,15}

DISCUSIÓN

Actualmente hay evidencia consistente sobre la efectividad de la ENV para el tratamiento paliativo de la epilepsia de difícil control que no tiene indicación quirúrgica con intenciones curativas.^{4-7,16,18,26,30,31}

Respecto de la medicación con DAE pre y postimplante la bibliografía es contradictoria. Algunas publicaciones reportan que se logró disminuir la dosis o la cantidad de DAE en un 22% postimplante.^{4,13,16,17,25} Pero en muchas otras publicaciones no hubo diferencias.^{4,13,28,31} La evaluación de la calidad de vida realizada por el médico se basó en los registros de pacientes disponibles e incluyó un análisis del estado de alerta, concentración, energía, memoria, estado de ánimo, comunicación verbal, progreso en las tareas escolares y desarrollo de habilidades para la vida. Los cambios en la calidad de vida se clasificaron como “mejores o mucho mejores que antes de la ENV”, “sin cambios desde la ENV”, “peores o mucho peores que antes de la ENV” o “desconocidos”. La ENV es una terapia con muy bajo índice de complicaciones o efectos adversos. La infección asociada a la cirugía de colocación

TABLA 2. EFECTOS ADVERSOS ASOCIADOS AL ENV

Cambios en la voz	15-66%
Tos	7-45%
Dolor	11%
Disnea	6-25%
Parestesias	7.9%

del estimulador ronda entre <1% y el 5%.^{6,12,13}

Los efectos adversos más frecuentes son la tos y los cambios de voz durante el estímulo, todos estos van disminuyendo a medida que pasa el tiempo de colocado el ENV o del aumento de los parámetros de estimulación.^{10,13,16} También, vale destacar que todos los efectos adversos desaparecen al disminuir los parámetros o al apagar el generador (Tabla 2).

De cara al futuro, las principales expectativas se orientan a optimizar los generadores, especialmente, a reducir su costo para lograr una real universalización de la indicación. Otro punto es la duración de la batería; se anuncia que próximamente estarán disponibles las baterías recargables con una duración de 20 años. Se espera una continua mejora en los parámetros personalizados para cada paciente optimizando los resultados para cada síndrome epiléptico. Los avances en los dispositivos portátiles, como los relojes inteligentes, smartphones y el desarrollo de aplicaciones integradas con el ENV tienen el potencial que hoy está en desarrollo a fin de facilitar el tratamiento y mejorar los tiempos y resultados. El desarrollo de biomarcadores será de gran valor para diferenciar los “auténticos” no respondedores al tratamiento farmacológico y quienes son candidatos al ENV en etapas tempranas del tratamiento y preservar el desarrollo cerebral. Sin

embargo, sobre la base del conocimiento actual, persisten las siguientes incógnitas: ¿existen parámetros únicos de estimulación para ciertos tipos de crisis (por ej.: focales o generalizadas), síndromes (por ej.: Lennox-Gastaut, epilepsia de ausencia juvenil, etc.) o grupos de edad? Y, ¿cuáles son los efectos psicosociales de la terapia con ENV en las familias de los pacientes con epilepsia? A pesar de la eficacia demostrada de la ENV en la epilepsia médicamente intratable, no todos los pacientes obtienen resultados favorables. Aproximadamente el 25% no alcanza un beneficio terapéutico significativo y menos del 5% logra quedar completamente libre de convulsiones. No obstante, el equipo tratante debe tomar en cuenta esta opción en una etapa temprana de la enfermedad en vez de esperar que haya fallado la terapia polimedicamentosa, en particular cuando se trata de pacientes en etapa de maduración de su sistema nervioso central.

CONCLUSIÓN

Todos los artículos relevados validan el rol del ENV en la modulación para epilepsia refractaria. Los efectos colaterales reportados son razonables y eventualmente reversibles. El repaso de la fisiología e indicaciones del dispositivo amplían la comprensión de su utilidad.

Contribuciones de autoría

Conceptualización, Curación de datos, Análisis formal, Adquisición de fondos, Investigación, Metodología, Administración del proyecto, Recursos, Software, Supervisión, Validación, Visualización, Redacción - borrador original y Redacción -revisión y edición: Fernando Contreras, Nicolás Tello Brogiolo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kwan P, Brodie MJ. Definition of refractory epilepsy: defining the indefinable? *Lancet Neurol*, 2010; 9(1): 27-9.
2. Patwardhan RV, Stong B, Bebin EM, Mathisen J, Grabb PA. Efficacy of vagal nerve stimulation in children with medically refractory epilepsy. *Neurosurgery*, 2000; 47(6): 1353-7.
3. Scheffer I, Berkovic S, Capovilla G, Connolly M, French J, Guilhoto K, et al. Clasificación de las epilepsias de la ILAE: Documento de posición de la Comisión de Clasificación y Terminología de la ILAE. *Epilepsia*, 2017; 58(4): 512-21. Doi: 10.1111/epi13709.
4. Boon P, De Herdt V, Van Dycke A, Goethals M, Goossens L. Vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy: Clinical results of a European multicenter study. *Seizure*, 2007; 16(8): 580-90
5. De Giorgio CM, Schachter SC, Salinsky M, Thompson J. Prospective long-term study of vagus nerve stimulation for the treatment of refractory seizures. *Epilepsia*, 2000; 41: 1195-2000.
6. Ryvlin P, Gilliam F, Nguyen D, Colicchio G, Judice A, Tinuper P, et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: the PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia*, 2014; 55: 893-900.
7. Englot DJ, Chang EF, Auguste KI. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A meta-analysis of efficacy and predictors of response. *J Neurosurg*, 2011; 115: 1248-55.
8. Suárez JC, Kessman A, Herrera EJ, Palacios C, Pueyrredón FJ, Viano JC. Nuestra experiencia con el empleo de la callosotomía en pacientes epilépticos refractarios. *Rev Argent Neuroc*, 2017; 31(2): 119-23.
9. Cersósimo RO, Bartuluchi M, Fortini S, Soraru A, Pomata H, Caraballo R. Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in 64 paediatric patients with refractory epilepsies. *Epileptic Disord*, 2011; 13: 382-8.
10. Fisher R, Salanova V, Witt T, et al. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. *Epilepsia*, 2010; 51(5): 899-908.
11. Engineer ND, Riley JR, Seale JD, Vrana WA, Shetake JA, Sudanaganunta SP, et al. Reversing pathological neural activity using targeted plasticity. *Nature*, 2011; 470(7332): 101-4.
12. Boon P, Raedt R, de Herdt V, Wyckhuys T, Vonck K. Electrical stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurotherapeutics*, 2009; 6(2): 218-27.
13. Krahl SE. Vagus nerve stimulation for epilepsy: A review of the peripheral mechanisms. *Surg Neurol Int*, 2012; 3(1): 47-52.
14. Murphy JV. Left vagal nerve stimulation in children with medically

- refractory epilepsy. The Pediatric VNS Study Group. *J Pediatr*, 1999;134: 563-6.
15. Frost M, Gates J, Helmers S, Wheless W, Levisohn P, Tardo C, et al. Vagus nerve stimulation in children with refractory seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. *Epilepsia*, 2001; 42: 1148-52.
 16. Majoie HJ, Berfelo MW, Aldenkamp AP, Evers SM, Kessels AG, Renier WO. Vagus nerve stimulation in children with therapy-resistant epilepsy diagnosed as Lennox-Gastaut syndrome. *J Clin Neurophysiol*, 2001; 18: 419-28.
 17. Shahwan A, Bailey C, Maxiner W, Harvey S. Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy in children: more to VNS than seizure frequency reduction. *Epilepsia*, 2009; 50(5): 1220-8.
 18. Ben-Menachem E, Manon-Espaillat R, Ristanovic R, et al. Vagus nerve stimulation for treatment of partial seizures: 1. A controlled study of effect on seizures. First International Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Epilepsia*, 1994; 35(3): 616-26.
 19. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology*, 1998; 51: 48-55.
 20. Barr MM, Joseph JR, Schultz R, Edmond JL, Wilfong AA, Yoshor D. Vagus nerve stimulation for drop attacks in a pediatric population. *Epilepsy Behav*, 2010; 19(3): 394-9.
 21. Ryvlin P, Gilliam F, Nguyen D, Colicchio G, Iudice A, Tinuper P, et al. The long-term effect of vagus nerve stimulation on quality of life in patients with pharmacoresistant focal epilepsy: the PuLsE (Open Prospective Randomized Long-term Effectiveness) trial. *Epilepsia*, 2014; 55: 893-900.
 22. Engels J. *Tratamiento quirúrgico de las epilepsias*. 1983, Lippincott Williams & Wilkins.
 23. Orosz I, McCormick D, Zamponi N, Varadkar S, Feucht M, Parain D. Vagus nerve stimulation for drug resistant epilepsy: A European long-term study up to 24 months in 347 children. *Epilepsia*, 2014; 55: 1576-84.
 24. Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti R, Iacoangeli M, Scerrati M. Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. *Seizure*, 2006; 15(7): 483-90.
 25. Helmers SL, Wheless JW, Frost M, Gates J, Levisohn P, Tardo C, et al. Vagus nerve stimulation therapy in pediatric patients with refractory epilepsy: retrospective study. *J Child Neurol*, 2001; 16: 843-8.
 26. Cersósimo R, Bartuluchi M, De los Santos C, Bonvehi I, Pomata H, Caraballo R. Vagus nerve stimulation: effectiveness and tolerability in patients with epileptic encephalopathies. *Childs Nerv Syst*, 2011; 27: 787-92.
 27. Yuan H, Silberstein SD. Vagus nerve and vagus nerve stimulation, a comprehensive review: Part I. *Headache*, 2016; 56(1): 71-8
 28. Alexopoulos AV, Kotagal P, Loddenkemper T, Hammel J, Bindaman WE. Long-term results with vagus nerve stimulation in children with pharmacoresistant epilepsy. *Seizure*, 2006; 15: 491-503.
 29. Benifla M, Rutka JT, Logan W, Donner EJ. Vagal nerve stimulation for refractory epilepsy in children: indications and experience at the Hospital for Sick Children. *Childs Nerv Syst*, 2006; 22(8): 1018-26.
 30. Rychlicki F, Zamponi N, Trignani R, Ricciuti R, Iacoangeli M, Scerrati M. Vagus nerve stimulation: clinical experience in drug-resistant pediatric epileptic patients. Outcome measurement after vagal nerve stimulation therapy: proposal of a new classification. *Epilepsia*, 2007; 48: 375-8.
 31. Elliott RE, Rodgers SD, Bassani L, Morsi A, Geller E, Carlson C, et al. Vagus nerve stimulation for children with treatment-resistant epilepsy. Consecutive series of 141 cases. *J Neurosurg Pediatr*, 2011; 7: 491-500.